

Aus dem Institut für Pharmakologie  
und Toxikologie der Ruhr-Universität  
Bochum  
(Prof. Dr. W. Forth)

Tierexperimentelle Untersuchungen zum Ein-  
fluß von Antazida und Füllstoffen auf die  
intestinale Resorption ausgewählter Arznei-  
stoffe

D i s s e r t a t i o n  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
einer  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von  
Jutta Möllers

~~1982~~  
1983





Boch  
die  
die  
die

die  
die  
die

die

die

Aus dem Institut für Pharmakologie  
und Toxikologie der Ruhr-Universität  
Bochum  
(Prof. Dr. W. Forth)

Tierexperimentelle Untersuchungen zum Ein-  
fluß von Antazida und Füllstoffen auf die  
intestinale Resorption ausgewählter Arznei-  
stoffe

D i s s e r t a t i o n  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
einer  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von  
Jutta Möllers  
1982

Dekan: Prof. Dr. Morgenroth

Referent: Prof. Dr. Forth

Korreferent: Prof. Dr. May

Tag der mündlichen Prüfung: 21.7.1983

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                        | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Einleitung                                                                                          | 1     |
| 2. Methode                                                                                             | 4     |
| 2.1. Versuchstiere                                                                                     | 4     |
| 2.2. Materialien                                                                                       | 4     |
| 2.3. Präparation der abgebundenen Darmschlinge                                                         | 4     |
| 2.4. Aufbereitung des Schlingeninhaltes                                                                | 5     |
| 2.5. Bestimmung der Arzneistoffkonzentration<br>im Plasma                                              | 5     |
| 2.6. Radioaktivitätsmessung und Auswertung                                                             | 6     |
| 2.7. Statistische Bearbeitung der Daten                                                                | 6     |
| 3. Ergebnisse                                                                                          | 7     |
| 3.1. Einfluß der adsorptiven Antazida auf die<br>Resorption von Arzneistoffen                          | 7     |
| 3.1.1. Wirkung der adsorptiven Antazida auf die<br>Nettobewegung von Flüssigkeit durch die<br>Darmwand | 9     |
| 3.1.2. Einfluß von isotoner Cholin-Chlorid-Lösung<br>auf die Resorption von Arzneistoffen              | 11    |
| 3.2. Einfluß von Füllmitteln auf die Resorption<br>von Arzneistoffen                                   | 14    |
| 3.2.1. Auswirkung steigender Konzentrationen von<br>Füllstoffen auf die Resorption von Arzneistoffen   | 16    |
| 4. Diskussion                                                                                          | 19    |
| 4.1. Anmerkungen zur Methode                                                                           | 19    |
| 4.2. Bewertung der Versuchsergebnisse                                                                  | 22    |
| 4.2.1. Versuche mit Antazida                                                                           | 22    |
| 4.2.2. Versuche mit Füllstoffen                                                                        | 24    |
| 5. Zusammenfassung                                                                                     | 26    |
| 6. Tabellenanhang                                                                                      | 27    |
| 7. Literaturverzeichnis                                                                                | 51    |



## 1. Einleitung

Der Einfluß von Adsorbentien auf die Resorption von Arzneistoffen aus dem Magen-Darm-Trakt war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Es sind inzwischen viele Pharmaka bekannt, deren Resorption durch die gleichzeitige Gabe von Adsorbentien verändert wird (17,26). In der Literatur über die Auswirkungen von Adsorbentien, die als Antazida verwendet werden, finden sich Angaben über

- Hemmung der Arzneistoffresorption (7,9,21,22,24,29) und
  - Förderung der Arzneistoffresorption (1,10,23);
- einer Arbeit zufolge haben Antazida
- keine Auswirkung auf die Arzneistoffresorption (15)

Da den bisher vorliegenden Versuchsergebnissen sehr unterschiedliche Versuchsanordnungen zugrunde liegen, sind sie zum Teil schwer beurteilbar und vergleichbar. So wurden beispielsweise häufig Fertigarzneimittel, wie Dragees und Tabletten, zusammen mit Antazida im Rahmen einer Therapie verabreicht. Hierbei weisen die einzelnen Pharmaka selbst erhebliche Unterschiede in der Verfügbarkeit für die Resorption auf, die sowohl durch die verwendeten Zusatzstoffe als auch durch die Herstellungsverfahren bedingt sein können (3). Beim Vergleich von in vitro- und in vivo-Versuchen finden sich zum Teil widersprüchliche Ergebnisse (6,20,31,32), denn eine im Reagenzglas beobachtete erhebliche Adsorption von Arzneistoffen an Adsorbentien hatte nicht immer eine Resorptionsbeeinträchtigung in Versuchen am Tier zu Folge.

Die Mechanismen, die einer Wechselwirkung zwischen Adsorbentien und Arzneistoffen zugrunde liegen, lassen sich unter zwei Gesichtspunkten zusammenfassen:





1) Veränderung der Löslichkeitseigenschaften der Arzneistoffe (7,19,30,34)

Hierunter fallen auch die Auswirkungen von Antazida auf den pH-Wert des Magens und die dadurch verursachte Änderung des Ionisationsgrades eines Pharmakons, die zu einer Zu- oder Abnahme der Lipidlöslichkeit und folglich der Resorbierbarkeit einer Substanz führt. Außerdem gehört hierzu die Bildung nicht resorbierbarer Komplexe (24) und die Adsorption eines Arzneistoffs an die Oberfläche von Antazida (9,22). Diese Gruppe beinhaltet also alle Mechanismen, die zu einer Verminderung des Angebots an resorbierbarem Arzneistoff führen.

2) Verzögerung der Magenentleerungszeit (25)

Dies bewirkt eine Verlangsamung des Angebots an resorbierbarem Arzneistoff an den Dünndarm, was bei oraler Therapie erhebliche Auswirkungen auf die Anflutung eines Arzneistoffs im systemischen Blut zur Folge haben kann.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die systematische Untersuchung des Einflusses von Adsorbentien auf die Resorption von Arzneistoffen in Darmschlingen aus Lösungen, d.h. auf den eigentlichen Resorptionsvorgang. Der besseren Übersichtlichkeit halber wurden die Untersuchungen mit Hilfe des Modells der abgebundenen Darmschlinge in situ durchgeführt. Hierbei wird die zu untersuchende Lösung unter Umgehung des Magens direkt in eine abgebundene Jejunumschlinge injiziert. Die resorbierte Menge des in der Regel radioaktiv markierten Arzneistoffs kann aus der Differenz der zu Beginn verabreichten und der am Versuchsende noch vorhandenen Menge bestimmt werden. Außerdem ist es möglich, am Versuchsende durch Herzpunktion Blut zu entnehmen und die im systemischen Blut vorhandenen Arzneistoffkonzentrationen zu ermitteln.



Um den eigentlichen Resorptionsvorgang, d.h. den Durchtritt des Pharmakons aus dem Darmlumen durch das Mukosaepithel ins Blut beurteilen zu können, wurden alle untersuchten Arzneistoffe in Lösungen angeboten. Hierbei wurden folgende Pharmaka untersucht: Digoxin und  $\beta$ -Methyl-Digoxin als Herzglykoside, Salizylsäure als Vertreter der Antirheumatika und Schmerzmittel, Phenobarbital als Schlafmittel, Äthinyl-Östradiol und Testosteron als Vertreter der Hormone und Tolbutamid als orales Antidiabetikum. Von den zahlreichen auf dem Markt befindlichen adsorbierenden Antazida wurden Aluminium-Phosphat-Gel (Phosphalugel<sup>R</sup>) und eine Mischung aus Aluminium- und Magnesium-Hydroxid-Gel (Maaloxan<sup>R</sup>) ausgewählt.

Da adsorbierende Quellmittel in zunehmendem Maße bei der Herstellung von Nahrungsmitteln, als Füllstoffe in Medikamenten und vor allem in kalorienreduzierten Diäten eingesetzt werden (11), wurden auch sie in die Untersuchungen mit einbezogen. Außerdem hatten sich schon früher Hinweise dafür ergeben, daß derartige Füllstoffe die Metallresorption hemmen können (33). Aus der Gruppe der Quellmittel wurden Guar Gum, Traganth, Na-Alginat, Kollidon 17 und Carrageenan untersucht.



## 2. Methode

### 2.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten männliche Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 200 g, die von der Lippischen Versuchstierzucht, Hagemann GmbH & Co. KG., Extertal 1, bezogen wurden. Die Ernährung erfolgte mit Rattenfutter der Firma Höveler Kraftfutterwerke, 4018 Langenfeld-Immigrath. 16 Stunden vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere kein Futter mehr; sie hatten aber während der ganzen Zeit freien Zugang zum Wasser.

### 2.2. Materialien

Die Herkunft der untersuchten Arzneistoffe kann der Tabelle 1 entnommen werden. Die Pharmaka waren radioaktiv markiert. Die Dosierung der Arzneistoffe ist in Tabelle 2, die der Füllstoffe in Tabelle 3 dargestellt. Die Arzneistoffdosierung orientiert sich an den therapeutisch üblichen Dosen für erwachsene Menschen unter Annahme eines durchschnittlichen Gewichtes von 70 kg.

### 2.3. Präparation der abgebundenen Darmschlinge

In Äthernarkose wurde das Abdomen der Tiere mit einem Längsschnitt eröffnet, um das Jejunum freizulegen. Unterhalb der Flexura duodenojejunalis wurde ligiert und anschließend eine Jejunumschlinge von ca. 20 cm Länge abgemessen. Vor dem Abbinden der Schlinge am unteren Ende wurden mit einer Spritze 2 ml der zu untersuchenden Lösung injiziert. Anschließend erfolgte der schichtweise Verschluss der Bauchdecken durch Naht der Muskulatur und Klammern der Haut. Kurz nach der Operation erwachten die Tiere aus der Narkose.



Nach Ablauf der Resorptionszeit von einer Stunde wurden die abgebundenen Schlingen entnommen und die tatsächlichen Darmlängen gemessen, die in Tabelle 4 verzeichnet sind.

#### 2.4. Aufbereitung des Schlingeninhaltes

Die Darmschlingen wurden mit Inhalt zerkleinert und in Dioxan mit einem Glas-Teflon-Homogenisator der Firma Braun-Melsungen homogenisiert. Das zugegebene Dioxan war jeweils so bemessen, daß ein Gesamtvolumen von 15 ml resultierte. Nach fünfminütiger Zentrifugation des Homogenates mit 5000 U/min wurde ein aliquoter Teil des Überstandes (0,1 bzw. 0,5 ml) zur Messung der Radioaktivität verwendet.

Als Standard (100%-Wert) diente die 20 cm lange Jejunumschlinge eines in Äthernarkose getöteten Tieres, die mit 2 ml der in den jeweiligen Versuchen verwendeten Lösungen gefüllt war.

Das Volumen des Schlingeninhaltes wurde in graduierten Spitzröhrchen bestimmt.

Nach Zusatz der in Tabelle 1 aufgeführten radioaktiv markierten Arzneistoffe in den in Tabelle 2 genannten Dosen bzw. 1/10 dieser Dosen wurden mit dem oben skizzierten Verfahren zwischen 88 und 97 % der Dosis ( $\bar{x}=94$ ;  $s_{\bar{x}}=\pm 2,8$ ;  $N=53$ ) wiedergefunden. Dabei ist erwähnenswert, daß keiner der untersuchten Arzneistoffe in diesen Versuchen konstant vom Mittelwert abwich, der für die Resultate aller Arzneistoffe berechnet wurde.

#### 2.5. Bestimmung der Arzneistoffkonzentration im Plasma

Durch offene Herzpunktion wurde eine Blutprobe von etwa 4 ml entnommen, der 0,4 ml Heparinlösung (0,1 %) zugesetzt wurden. 0,5 ml des durch Zentrifugation (10 min mit 5000 U/min) gewonnenen Plasmas wurden zur Messung der Radioaktivität verwendet.



## 2.6 Radioaktivitätsmessung und Auswertung

Aus Tabelle 5 kann die Zusammensetzung der zugegebenen Szintillationsflüssigkeit entnommen werden. Die Messung der Radioaktivität der Arzneistoffe erfolgte in einem  $\beta$ -Strahlenmeßgerät der Firma Berthold-Frieseke (Beta-szint 5000). In Tabelle 6 sind die Kanaleinstellungen aufgeführt, die zur Messung der verschiedenen Isotopen benutzt wurden. Die Quenchkorrektur der Proben wurde mit Hilfe der 2-Kanalmethode durchgeführt.

Aus dem nach Ablauf von einer Stunde im Darm verbliebenen Rest des Arzneistoffs kann die resorbierte Menge ermittelt werden, die mit Hilfe des Standards in Prozent der verabreichten Dosis umgerechnet wurde. Die im Plasma gemessenen Impulszahlen wurden zur besseren Vergleichbarkeit in Prozent der Konzentration in der angebotenen Lösung umgerechnet.

## 2.7. Statistische Bearbeitung der Daten

Nach Summierung der Meßergebnisse in den einzelnen Gruppen wurden der Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und dessen mittlerer Fehler ( $s_{\bar{x}}$ ) bestimmt. Der statistische Vergleich der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Student-Testes.



### 3. Ergebnisse

Die Resultate der Untersuchungen zur Arzneistoffresorption in Gegenwart von adsorptiven Antazida bzw. Füllstoffen sind in den Tabellen 7-22 dargestellt. Die Tabellen enthalten Angaben über die resorbierten Mengen, die aus der Abnahme der radioaktiv markierten Arzneistoffe im Darmlumen als Prozent der verabreichten Dosis berechnet wurden. Außerdem sind die im Blutplasma gemessenen Konzentrationen der Arzneistoffe aufgeführt. Sie können als Anhaltspunkt für die Wirkung der Adsorbentien dienen; jedoch erlauben die hier gewählten einmaligen Blutspiegelmessungen keinen Rückschluß auf die resorbierten Mengen. Der besseren Anschaulichkeit halber sind die Mittelwerte der Tabellen auch graphisch dargestellt worden (vergleiche Abb. 1-7).

#### 3.1. Einfluß der adsorptiven Antazida auf die Resorption von Arzneistoffen

Bei Verabreichung der untersuchten Pharmaka in physiologischer Kochsalzlösung, also ohne Zugabe von Adsorbentien, wurden in der hier gewählten Versuchsanordnung Salizylsäure, Testosteron und Tolbutamid fast vollständig, Äthinyl-Östradiol zu etwa 90 % resorbiert (s. Tab. 8-11 und Abb. 1). Digoxin hingegen war nach Ablauf von einer Stunde nur zu ungefähr 40 % aus dem Darm aufgenommen worden (s. Tab. 7 und Abb. 1). Dies stimmt überein mit bereits in der Literatur genannten Werten zur Resorption der Herzglykoside (13).

Aluminium-Phosphat-Gel hemmt im Vergleich zur Kontrollgruppe, der die Arzneistoffe in physiologischer Kochsalzlösung verabreicht wurden, die Resorption aller untersuchten Pharmaka, d.h. die von Digoxin, Salizylsäure, Äthinyl-Östradiol, Testosteron und Tolbutamid (s. Tab. 7-11 und Abb. 1). Besonders ausgeprägt ist die Resorptionsbeein-



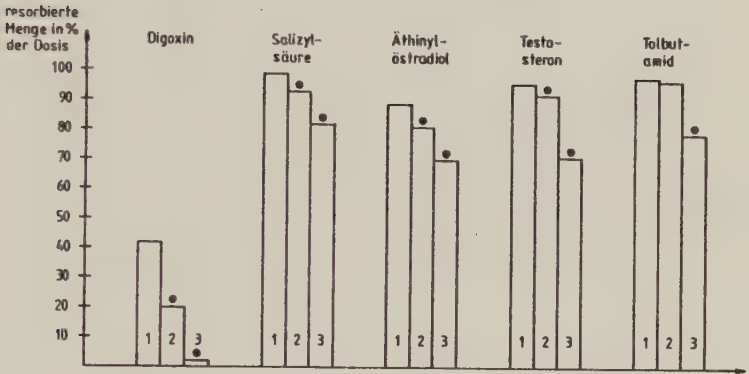


Abb. 1

Die Resorption von Digoxin, Salizylsäure, Äthinylostradiol, Testosteron und Tolbutamid aus abgebundenen Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart von Al-Mg-Hydroxid-Gel und Al-Phosphat-Gel; Versuchsdauer: 1 Std.

Die Säulen zeigen den Mittelwert  $\bar{x}$ ; • =  $\alpha < 0,05$  im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Antazida;

1 = physiologische NaCl-Lösung, 2 = Aluminium-Magnesium-Hydroxid-Gel, 3 = Aluminium-Phosphat-Gel



trächtigung bei Digoxin. Dies zeigt sich auch in einer erheblich niedrigeren Plasmakonzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Auch das andere untersuchte Antazidum, Aluminium-Magnesium-Hydroxid-Gel, hemmt die Resorption gleichzeitig verabreichter Arzneistoffe, jedoch nicht in dem Ausmaß wie Aluminium-Phosphat-Gel (s. Tab. 7-11 und Abb. 1). Digoxin ist wiederum besonders stark betroffen. Eine Ausnahme stellt hier Tolbutamid dar, für das die Verminderung der resorbierten Menge durch Aluminium-Magnesium-Hydroxid-Gel nicht statistisch gesichert ist.

Auffallend ist, daß die Plasmakonzentration von Salizylsäure in Gegenwart von Aluminium-Phosphat-Gel höher ist als bei Angebot von Salizylsäure in isotoner Kochsalzlösung (s. Tab. 8).

### 3.1.1. Wirkung der adsorptiven Antazida auf die Nettobewegung von Flüssigkeit durch die Darmwand

Bei der Durchführung der Versuche fiel auf, daß die Darmschlingen, die Aluminium-Phosphat-Gel enthielten, am Versuchsende besonders stark gefüllt waren. Deshalb sollte untersucht werden, welchen Einfluß die als Antazida verwendeten Gele auf die Bewegung von Flüssigkeit durch die Darmwand ausüben. Zu diesem Zweck wurden die Darmschlingen wie üblich mit jeweils 2 ml der untersuchten antazidahaltigen Lösungen bzw. mit physiologischer Kochsalzlösung als Kontrolle gefüllt. Am Versuchsende wurde der Schlingeninhalt aufgefangen und das Volumen gemessen.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 12 zusammengefaßt und in Abbildung 2 graphisch dargestellt. Von der injizierten physiologischen Kochsalzlösung waren am Versuchsende etwa 3/4 des Volumens aus den Darmschlingen verschwunden. Dies stimmt gut überein mit in der Literatur verzeichneten Werten bei Anwendung dieser Methode. Bei Gabe



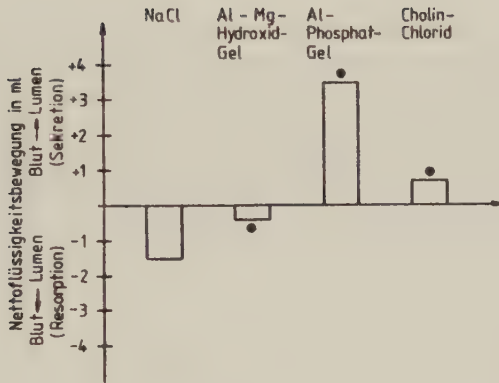


Abb. 2

Die Nettobewegung von Flüssigkeit an abgebundenen Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart von physiologischer Kochsalzlösung, Aluminium-Magnesium-Hydroxid-Gel, Aluminium-Phosphat-Gel und isotoner Cholin-Chlorid-Lösung; Versuchsdauer: 1 Std. Die Säulen zeigen den Mittelwert  $\bar{x}$  ;

● =  $\alpha < 0,05$  im Vergleich zur NaCl-Gruppe

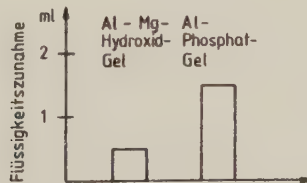


Abb. 3

Die Flüssigkeitszunahme von Aluminium-Magnesium-Hydroxid-Gel und Aluminium-Phosphat-Gel im Dialysierversuch gegen isotone NaCl-Lösung; Dauer der Dialyse: 44 Std.



von Aluminium-Magnesium-Hydroxid-Gel war eine resorptionshemmende Wirkung zu beobachten: es wurde nur etwa ein Drittel der injizierten Flüssigkeit aus dem Darm aufgenommen. Aluminium-Phosphat-Gel verursachte nicht nur eine Hemmung der Wasserresorption, sondern führte sogar zu einer Umkehr der Flüssigkeitsbewegung: zu den ursprünglich in die Schlingen injizierten 2 ml antazidahaltiger Lösung war im Durchschnitt noch fast das doppelte Volumen hinzugekommen.

Die hydragogen Eigenschaften beider Antazida bestätigten sich auch im Dialyserversuch, in dem 2 ml der üblicherweise in die Jejunumschlingen injizierten Antazida in Dialysierschläuche aus Zellophan gefüllt wurden und anschließend eine Dialyse von 44 Stunden Dauer gegen isotonische Kochsalzlösung erfolgte. Die nach Versuchsende gemessenen Flüssigkeitszunahmen sind in Tabelle 13 verzeichnet und in Abbildung 3 graphisch dargestellt.

Es zeigt sich, daß Aluminium-Magnesium-Hydroxid-Gel eine Flüssigkeitszunahme von etwa 1/2 ml bewirkt, während Aluminium-Phosphat-Gel sogar den dreifachen Wassereinstrom (1,5 ml) verursacht.

### 3.1.2. Einfluß von isotoner Cholin-Chlorid-Lösung auf die Resorption von Arzneistoffen

Aufgrund der im vorigen Abschnitt beschriebenen hydragogen Eigenschaften von Antazida sollte untersucht werden, wie sich eine Umkehr der Flüssigkeitsbewegung durch die Darmwand auf die Resorption von Arzneistoffen auswirkt. Deshalb wurden Versuche durchgeführt, in denen die Arzneistoffe entweder in isotoner Cholin-Chlorid-Lösung oder in physiologischer Kochsalzlösung angeboten wurden.



Die Nettowasserbewegung am Darm ist die Bilanz aus der vom Lumen ins Blut als Folge des aktiven, gerichteten Transports von Natrium-Ionen durch die Epithelzellen aufgenommenen (Resorption) und der vom Blut ins Lumen abgegebenen Flüssigkeitsmenge (Sekretion). Normalerweise überwiegt der Flüssigkeitsstrom in Richtung der Resorption gegenüber demjenigen in der umgekehrten Richtung, d.h. in der Bilanz ergibt sich eine Netto-Resorption von Flüssigkeit. Wird das für die Flüssigkeitsresorption besonders wichtige Natrium-Ion im Darmlumen durch das Cholin-Kation ersetzt, dann findet keine Resorption von Wasser mehr statt. Da das Cholin-Kation infolge seiner Molekülgröße das resorbierende Epithel offensichtlich nur schwer passieren kann, bleibt die isotone Cholin-Chlorid-Lösung im Darm zurück. Zusätzlich überwiegt der Einstrom von Flüssigkeit aus dem Blut ins Darmlumen, so daß eine Vermehrung der Flüssigkeit in den Darmschlingen stattfindet. Die treibende Kraft für die Bewegung von Flüssigkeit aus dem Blut ins Lumen ist der hydrostatische Druck in der Endstrombahn des gut durchbluteten Mukosaepithels; außerdem werden aktive Sekretionsmechanismen diskutiert.

Die wasserretinierende Eigenschaft von Cholin-Chlorid bestätigte sich in einem Versuch, in dem nach Füllen der Darmschlingen mit isotoner Cholin-Chlorid-Lösung am Versuchsende rund ein Drittel mehr Flüssigkeit vorgefunden wurde als zu Versuchsbeginn injiziert worden war (vergl. Tab. 12 und Abb. 2).

Die Auswirkungen einer Umkehr der Flüssigkeitsbewegung durch die Darmwand auf die Arzneistoffresorption sind in Tabelle 14 und in Abbildung 4 dargestellt. Es ist ersichtlich, daß die Resorption aller untersuchten Arzneistoffe mit Ausnahme von Testosteron gehemmt wird. Besonders aus-



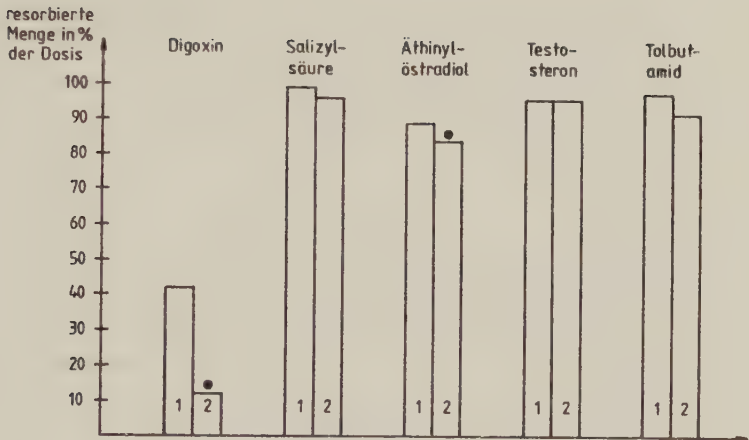


Abb. 4

Die Resorption von Digoxin, Salizylsäure, Äthinylostradiol, Testosteron und Tolbutamid aus abgebundenen Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart von isotoner Cholin-Chlorid-Lösung; Versuchsdauer: 1 Std.

Die Säulen zeigen den Mittelwert  $\bar{x}$ ; • =  $\alpha < 0,05$  im Vergleich zur Kontrollgruppe;

1 = physiologische NaCl-Lösung, 2 = isotone Cholin-Chlorid-Lösung



geprägt ist dieser Effekt bei Digoxin, was sich auch in deutlich erniedrigten Plasmakonzentrationen widerspiegelt. Die Beeinträchtigung der Resorption von Äthinyl-östradiol ist zwar gegenüber der Kontrolle statistisch signifikant, sie ist jedoch sehr gering. Die resorbierte Menge von Salizylsäure und Tolbutamid ist nicht signifikant vermindert.

Es fällt auf, daß die Plasmakonzentration von Salizylsäure in Gegenwart von Cholin-Chlorid höher ist als bei Angebot von Salizylsäure in physiologischer Kochsalzlösung. Der gleiche Effekt ist auch bei Salizylsäure, die zusammen mit Aluminium-Phosphat-Gel verabreicht wird, zu beobachten. Eine mögliche Erklärung für dieses scheinbare Paradoxon ist, daß sowohl Aluminium-Phosphat-Gel als auch Cholin-Chlorid zu einem Wassereinstrom in den Darm führen. Dieser Flüssigkeitsverlust des Organismus in den Darm könnte eine Hämokonzentration verursachen, die die Messung einer erhöhten Arzneistoffkonzentration im Plasma zur Folge hat.

### 3.2. Einfluß von Füllmitteln auf die Resorption von Arzneistoffen

Als zweite Gruppe von möglichen Adsorbentien für Arzneistoffe wurden die Füllstoffe Guar Gum, Traganth, Na-Alginat, Kollidon 17 und Carrageenan untersucht. Sie quellen unter Aufnahme von Wasser und bewirken wie die Antazida Aluminium-Magnesium-Hydroxid-Gel und Aluminium-Phosphat-Gel eine Wasserretention im Darm. Die Füllmittel wurden zusammen mit den Arzneistoffen Digoxin, Salizylsäure, Äthinylöstradiol, Testosteron, Tolbutamid und Phenobarbital verabreicht. In den Tabellen 15-20 und in Abbildung 5 sind die Ergebnisse der Versuche zusammengefaßt. Die Resorption aller untersuchten Arzneistoffe mit Ausnahme



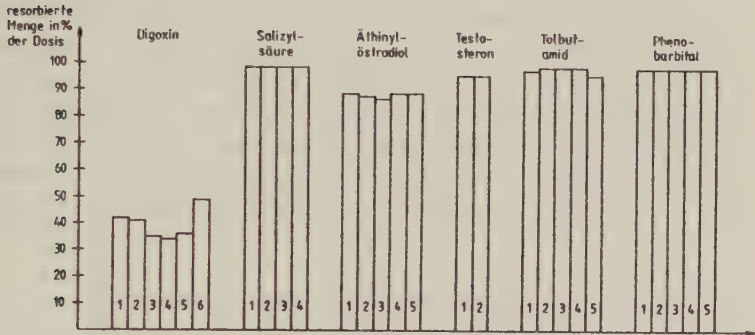


Abb. 5

Die Resorption von Digoxin, Salizylsäure, Äthinylostradiol, Testosteron, Tolbutamid und Phenobarbital aus abgebundenen Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart von Guar Gum, Traganth, Na-Alginat, Kollidon 17 und Carrageenan; Versuchsdauer: 1 Std.

Die Säulen zeigen den Mittelwert  $\bar{x}$ ;  $\bullet = \alpha < 0,05$  im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Füllstoffe;

1 = physiologische NaCl-Lösung, 2 = Guar Gum-Lösung (2,5 g/l),  
3 = Traganth-Lösung (2,5 g/l), 4 = Na-Alginat-Lösung (2,5 g/l),  
5 = Kollidon 17-Lösung (2,5 g/l), 6 = Carrageenan-Lösung (2,5 g/l).



von Digoxin ist nur sehr geringgradig und nicht statistisch signifikant beeinträchtigt. Lediglich bei Digoxin ist die Aufnahme aus dem Darm in Anwesenheit von Traganth, Na-Alginat und Kollidon 17 eingeschränkt, ohne jedoch statistisch signifikant vermindert zu sein. Dementsprechend sind auch die Blutspiegel der Arzneistoffe statistisch nicht signifikant voneinander verschieden, unabhängig davon, mit welchem Füllmittel die Arzneistoffe verabreicht wurden.

### 3.2.1. Auswirkung steigender Konzentrationen von Füllstoffen auf die Resorption von Arzneistoffen

Die im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Versuche mit nur einer Füllstoffkonzentration hatten ergeben, daß Füllmittel die Resorption der untersuchten Arzneistoffe nicht oder nur unwesentlich hemmen. An zwei Beispielen,  $\beta$ -Methyl-Digoxin und Äthinylöstradiol, sollte deshalb zusätzlich untersucht werden, wie sich steigende Konzentrationen von Füllstoffen auf die Resorption auswirken. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in den Tabellen 21 und 22 zusammengefaßt und in den Abbildungen 6 und 7 graphisch dargestellt. Auch hier ist die Resorption von Äthinylöstradiol durch die beiden Füllstoffe Guar Gum und Traganth nicht beeinträchtigt. Die Aufnahme von  $\beta$ -Methyl-Digoxin aus dem Darm ist geringgradig gehemmt. Die Verminderung der resorbierten Menge ist jedoch nicht statistisch signifikant und nimmt nicht mit steigenden Konzentrationen von Guar Gum, Na-Alginat oder Kollidon 17 zu. Auch die Plasmakonzentrationen von  $\beta$ -Methyl-Digoxin sind gegenüber der Kontrollgruppe nicht verringert.





Abb. 6

Die Resorption von  $\beta$ -Methyl-Digoxin aus abgebundenen Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart steigender Konzentrationen von Guar Gum, Na-Alginat und Kollidon 17; Versuchsdauer: 1 Std.

Die Säulen zeigen den Mittelwert  $\bar{x}$ ;  $\bullet = \alpha < 0,05$  im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Füllstoffe;

1 = Physiologische Kochsalzlösung, 2 = Guar Gum-Lösung (2,5 g/l),  
 3 = Guar Gum-Lösung (5 g/l), 4 = Guar Gum-Lösung (10 g/l),  
 5 = Na-Alginat-Lösung (2,5 g/l), 6 = Na-Alginat-Lösung (5 g/l),  
 7 = Na-Alginat-Lösung (10 g/l), 8 = Kollidon 17-Lösung (2,5 g/l),  
 9 = Kollidon-Lösung (5 g/l), 10 = Kollidon 17-Lösung (10 g/l)



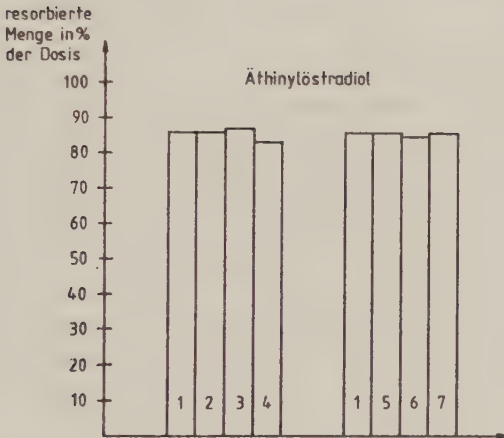


Abb. 7:

Die Resorption von Äthinylöstradiol aus abgebundenen Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart steigender Konzentrationen von Guar Gum und Traganth; Versuchsdauer: 1 Std.

Die Säulen zeigen den Mittelwert  $\bar{x}$ ;  $\bullet = \alpha < 0,05$  im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Füllstoffe;

- 1 = Physiologische NaCl-Lösung, 2 = Guar Gum-Lösung (2,5 g/l),  
3 = Guar Gum-Lösung (5 g/l), 4 = Guar Gum-Lösung (10 g/l),  
5 = Traganth-Lösung (2,5 g/l), 6 = Traganth-Lösung (5 g/l),  
7 = Traganth-Lösung (10 g/l)



#### 4. Diskussion

##### 4.1. Anmerkungen zur Methode

Die Interpretation der vorgelegten Versuchsergebnisse ist weitgehend von der Aussagefähigkeit der angewandten Versuchsmethode abhängig. Aus diesem Grund muß berücksichtigt werden, daß die Untersuchungen an abgebundenen Darmschlingen in situ durchgeführt wurden. Hierbei war die Resorptionsfläche auf die oberen 20 cm des Jejunums beschränkt. Außerdem handelte es sich bei den Untersuchungen um Kurzzeitversuche, in denen die Expositionszeit der Pharmaka gegenüber der Darmwand auf eine Stunde begrenzt war. Alle genannten Faktoren haben Auswirkungen auf die Versuchsergebnisse.

Der Dünndarm ist aufgrund seiner großen Oberfläche der Hauptresorptionsort für Pharmaka. Unter physiologischen Bedingungen, wenn ein Arzneistoff oral aufgenommen wird, zunächst den Magen passiert und dann in den Darm gelangt, steht nicht die gesamte verabreichte Dosis auf einmal für die Resorption im Dünndarm zur Verfügung. Vielmehr wird der Arzneistoff allmählich zusammen mit Nahrungsboli aus dem Magen ins Duodenum abgegeben, wobei die Geschwindigkeit der Magenentleerung durch zahlreiche Faktoren beeinflußt werden kann (25). Die Verweildauer der Nahrung in den oberen Dünndarmabschnitten, d.h. dem Duodenum und Jejunum, ist relativ kurz. In Tierversuchen wird die Passagezeit in Minuten angegeben (14). In den unteren Abschnitten des Ileums hingegen verbleibt die Nahrung wesentlich länger; die Verweildauer in diesem Darmabschnitt wird beim Menschen auf 2 - 3 Stunden geschätzt. Im Kolon können die aufgenommenen Substanzen bis zu 24 Stunden und länger verbleiben. In höhergelegenen Darmabschnitten nicht aufgenommene Arzneistoffe können während der gesamten Passagezeit noch resorbiert werden.



In der vorliegenden Arbeit wurden Kurzzeitversuche mit einer Dauer von einer Stunde durchgeführt. Eine Resorption in tiefergelegenen Darmabschnitten während der weiteren Passage kann deshalb nicht stattfinden. So ist es möglich, daß eine in den vorliegenden Untersuchungen festgestellte Resorptionsminderung im Kurzzeitversuch, gemessen an der nach einer Stunde aufgenommenen Menge und der zu diesem Zeitpunkt erreichten Plasmakonzentration, sich unter physiologischen Bedingungen, bei freier Passage aller Darmabschnitte, ausgleicht, weil nur die in der ersten Stunde resorbierte Arzneistoffmenge vermindert ist, während die im Verlauf der gesamten Passage aufgenommene Menge unbeeinträchtigt bleibt. Für eine solche Änderung der Resorptionsrate ohne Beeinflussung der resorbierten Gesamtmenge finden sich in der Literatur zahlreiche Hinweise (2,16,18). So ist zum Beispiel für Diazepam in Untersuchungen am Menschen gezeigt worden, daß die insgesamt resorbierte Menge über 48 Stunden bei gleichzeitiger Gabe von Antazida nicht beeinträchtigt wurde. Die maximale Plasmakonzentration jedoch war niedriger und wurde später erreicht als in der Vergleichsgruppe, die kein Antazidum erhielt (16). Derartige Verringerungen der Resorptionsrate können zum Beispiel durch eine verzögerte Magenentleerung bedingt sein, die unter anderem durch die Einwirkung von Aluminium-Ionen verursacht werden kann (18,25, 27). Andererseits ist es durchaus möglich, daß Arzneistoffe, für die mit der hier beschriebenen Versuchsmethode keine nennenswerte Beeinträchtigung der Resorption durch die gleichzeitige Gabe von Antazida festgestellt wurde, bei der üblichen oralen Einnahme zusammen mit einem Antazidum zumindest verzögert aufgenommen werden. Auch eine solche reine Verzögerung der Resorption ohne Beeinträchtigung der aufgenommenen Gesamtmenge kann von Bedeutung sein, da die Wirkung eines Pharmakons auch von der Resorptionsrate und damit vom Plasmaspiegel pro Zeit abhängig ist (4) und die minimale wirksame Konzentration



im Plasma gar nicht erreicht wird. Die hier beschriebenen Beispiele sollen verdeutlichen, daß die gewählte Versuchsmethode der abgebundenen Darmschlinge Aussagen über den Resorptionsvorgang und/oder die Verfügbarkeit eines Arzneistoffes in einem bestimmten Darmabschnitt ermöglicht.

Um die Anzahl der eingesetzten Versuchstiere in vertretbaren Grenzen zu halten, wurden nur Versuche mit einer Resorptionszeit von einer Stunde durchgeführt, obwohl Angaben über den zeitlichen Verlauf der Arzneistoffaufnahme aus dem Darm und das Erscheinen der Pharmaka im Blut zur Interpretation der Versuchsergebnisse beigetragen hätten. So ist es durch die selbstgewählte Beschränkung der Messung zu nur einem Zeitpunkt nach der Applikation beispielsweise nicht möglich, aus dem Blutspiegel Rückschlüsse auf die Resorption zu ziehen. Dies ist dadurch bedingt, daß bereits innerhalb der ersten Stunde nach der Resorption die Arzneistoffe aus dem Blut in die verschiedenen Körperkompartimente weiterverteilt werden. Die gemessenen Arzneistoffkonzentrationen im Plasma können deshalb nur als zusätzlicher Hinweis auf die Auswirkungen angesehen werden, die die gleichzeitige Gabe von Antazida auf die Anflutung von Arzneistoffen hat.

Schließlich sollte berücksichtigt werden, daß die Untersuchungen mit radioaktiv markierten Arzneistoffen durchgeführt wurden. Es ist bekannt, daß bereits während des Durchtritts von Arzneistoffen durch die Mukosazellen des Darms metabolische Veränderungen auftreten können (28). Derartige Umwandlungen werden mit der hier gewählten Versuchsmethode nicht erfaßt. Es ist also denkbar, daß ein Teil der im Plasma gemessenen Radioaktivität nicht mehr in der unveränderten, ursprünglich verabreichten Form vorlag, sondern in Metaboliten der Arzneistoffe.



## 4.2. Bewertung der Versuchsergebnisse

### 4.2.1. Versuche mit Antazida

Wie aus bereits in der Literatur beschriebenen Untersuchungen zu erwarten war, hat die gleichzeitige Gabe von Antazida auch in der hier gewählten Versuchsanordnung bis auf wenige Ausnahmen eine Beeinträchtigung der Arzneistoffresorption zur Folge. Hierbei waren die Wirkungen von Aluminium-Phosphat-Gel stets ausgeprägter als die von Aluminium-Magnesium-Hydroxid-Gel. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß bei Aluminium-Phosphat-Gel neben der adsorptiven Wirkung auch die hydragoge, d.h. zum Wassereinstrom in den Darm führende, Eigenschaft von Bedeutung ist. Eine solche Vermutung wurde in den vorliegenden Untersuchungen bestätigt, indem bei Verwendung von langsam resorbierbarer Cholin-Chlorid-Lösung, die ebenfalls zu einer Wassersekretion in den Darm führt, eine Beeinträchtigung der Resorption nachgewiesen wurde. Bereits in früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß eine Umkehr der Flüssigkeitsbewegung am Darm eine Retardierung der Resorption von Herzglykosiden zur Folge hat (12).

Ein Vergleich der Versuchsergebnisse mit bereits in der Literatur beschriebenen Untersuchungen zeigt, daß für Äthinylöstradiol auch in vitro eine Verminderung der Löslichkeit in Gegenwart von Adsorbentien beobachtet wurde (8). Dies könnte über eine herabgesetzte Verfügbarkeit des Arzneistoffs für die Resorption die in den vorliegenden Untersuchungen festgestellte Beeinträchtigung der Aufnahme in den Organismus erklären. Resorptionsmindernde Wirkungen von Antazida sind auch für Phenobarbital (18) und Theophyllin (2) beschrieben worden. Für Diazepam wurde in Gegenwart von Antazida eine Beeinträchtigung der Resorption, zumindest im Hinblick auf die Resorptionsrate (16), aber auch mit Beeinträchtigung der resorbierten



Gesamtmenge (29) festgestellt. Schwer interpretierbar ist die in der Literatur zu findende Förderung der Resorption von Azetylsalizylsäure aus Tabletten in Gegenwart von Antazida (10). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß die Tabletten mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind, dessen Auflösungsgeschwindigkeit durch Antazida erhöht wird.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen und der bereits in der Literatur beschriebenen Ergebnisse sollte die Empfehlung gegeben werden, zwischen der Verabreichung eines Arzneistoffs und der Anwendung eines Antazidums immer einen Zeitraum von ein bis zwei Stunden einzuhalten. Anderenfalls sind Wechselwirkungen, die zu einer Resorptionsbeeinträchtigung oder zumindest zu einer Herabsetzung der Anflutungsgeschwindigkeit führen, nicht auszuschließen. So ist es auch ohne Verminderung der resorbierten Gesamtmenge möglich, daß die minimale wirksame Plasmakonzentration nicht erreicht wird. Hierdurch kann besonders bei Arzneistoffen, für deren Therapieerfolg die Höhe des Blutspiegels eine große Bedeutung hat, wie zum Beispiel bei Antibiotika, die therapeutische Wirksamkeit beeinträchtigt werden.

Neu in den hier durchgeführten Versuchen war die Beobachtung, daß Antazida, insbesondere Aluminium-Phosphat-Gel, einen ausgeprägten Einfluß auf die Wasserbewegung zwischen Darmlumen und Blut haben. Diese hydragoge Eigenschaft erklärt zumindest teilweise die Auswirkungen auf die Resorption von Arzneistoffen, wie bereits oben ausgeführt wurde. Allerdings muß die hydragoge Eigenschaft von Antazida im Hinblick auf das Therapieziel nicht nur nachteilige Wirkungen haben. Es ist bekannt, daß Antazida über eine Verzögerung der Magenentleerung und eine Herabsetzung der Darmmotilität (25) eine Obstipation verursachen können. Dieser nachteiligen Nebenwirkung könnte durch den Wasser-



einstrom in den Darm begegnet werden. Außerdem ist durch die hydragoge Eigenschaft eine Entwässerung von entzündeten Epithelien möglich. Besonders bei Ulzera könnte sich dieser Wasserentzug als eine Art Reinigungseffekt bemerkbar machen. Möglicherweise ist auch ein Teil der schmerzlindernden Wirkung von Antazida bei Ulzera hierauf zurückzuführen, da zusätzlich zum neutralisierenden Einfluß auf die Magensäure der gerbende und adstringierende Effekt der Aluminium- und Magnesium-Ionen besser wirksam werden kann.

#### 4.2.2. Versuche mit Füllstoffen

Füllstoffe sind Hydrokolloide, meist aus der Klasse der Polyhexosen und Polyuronsäuren, mit ausgeprägtem Wasserbindungsvermögen. Ihr Name in der Pharmazie ist dadurch begründet, daß sie in der Regel Arzneistoffen bei der Tabletten- oder Drageeherstellung zur Füllung zugesetzt werden. Sie haben hierbei auch die Aufgabe, aufgrund ihres Quellungsvermögens die Arzneiform zu sprengen und dadurch die Auflösungs geschwindigkeit von Tabletten und Dragees zu steigern. In diesem Zusammenhang ist bereits früher gezeigt worden, daß Füllstoffe, wie zum Beispiel Alginsäure, die Löslichkeit und damit die Resorbierbarkeit eines Arzneistoffs verbessern, indem sie das Pharmakon in der amorphen Form stabilisieren und verhindern, daß es in die in der Regel schlechter lösliche Kristallform übergeht (5).

Das neuerliche Interesse an Füllstoffen ist durch ihre weite Verbreitung in der Nahrung bedingt. Sie sind nicht nur zur Verbesserung der Streichfähigkeit in Brotaufstrichen, zur Steigerung der Vollmundigkeit in Getränken, in Softeis, Mayonnaisen usw. vorhanden, sondern sie werden auch in immer größeren Mengen in Form sogenannter niederkalorischer Diäten eingenommen. Zwar wurde in früheren Untersuchungen an Ratten festgestellt, daß derartige



Quellmittel, wie K- und Na-Alginat, Guar-Gum, Carrageenan u.a., die Resorption von Glucose und Maltose nicht beeinträchtigen (11). Andererseits wurde jedoch an einigen Biometallen unter bestimmten experimentellen Bedingungen sehr wohl eine Minderung der Aufnahme dieser Metalle in den Organismus beobachtet (4,33).

Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen ist, daß keiner der untersuchten Arzneistoffe durch irgendeinen der eingesetzten Füllstoffe in der Resorption beeinträchtigt wurde. Dies war für Äthinylöstradiol, ein ausgewähltes Beispiel, auch dann nicht der Fall, wenn Guar Gum oder Traganth in steigenden Konzentrationen zugesetzt wurden. Eine Hemmung ergab sich jedoch unter diesen Versuchsbedingungen für  $\beta$ -Methyl-Digoxin. Die resorbierte Menge war allerdings nicht statistisch signifikant vermindert im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Aufgrund dieser Untersuchungen kann der Schluß gezogen werden, daß normalerweise die in den Nahrungsmitteln vorhandenen Mengen an Füllstoffen nicht zu einer Beeinträchtigung der Arzneistoffresorption führen werden. Es ist jedoch denkbar, daß unter extremen Bedingungen, zum Beispiel bei einer ausschließlichen Ernährung mit einer niederkalorischen Diät über einen längeren Zeitraum, die Arzneistoffresorption doch beeinträchtigt wird. Der Patient hätte dann während der Phase der Unterdosierung subjektiv nicht unbedingt Beschwerden. Diese könnten jedoch auftreten, wenn es bei einer Rückkehr zu normalen Ernährungsbedingungen zu einer schnellen Anflutung größerer Arzneimengen käme. Auf jeden Fall ist immer an eine mögliche Wechselwirkung zwischen Arzneistoffen und Füllmitteln zu denken.



## 5. Zusammenfassung

- 1.) An Ratten wurde mit Hilfe der Methode der abgebundenen Jejunumschlinge der Einfluß von Adsorbentien auf die Resorption von Digoxin,  $\beta$ -Methyl-Digoxin, Salizylsäure, Phenobarbital, Äthinylöstradiol, Testosteron und Tolbutamid untersucht. Hierbei wurden die Arzneistoffe zusammen mit Adsorbentien in eine Darmschlinge injiziert und der nach Ablauf von einer Stunde im Darm verbliebene Arzneistoffrest bestimmt. Aus der Differenz der zu Versuchsbeginn in die Schlingen injizierten und am Versuchsende dort noch vorhandenen Menge wurde die resorbierte Menge der Arzneistoffe berechnet. Als Beispiele für Adsorbentien dienten die Antazida Aluminium-Magnesium-Hydroxid-Gel (Maaloxan<sup>R</sup>) und Aluminium-Phosphat-Gel (Phosphalugel<sup>R</sup>) und die Quellmittel Guar Gum, Traganth, Na-Alginat, Kollidon 17 und Carrageenan.
- 2.) Die Versuche mit Antazida ergaben, daß Aluminium-Magnesium-Hydroxid-Gel und Aluminium-Phosphat-Gel die Resorption aller untersuchten Arzneistoffe mehr oder weniger deutlich hemmen, wobei der Einfluß von Aluminium-Phosphat-Gel stets ausgeprägter ist. Die Resorption von Digoxin wurde jeweils besonders deutlich beeinträchtigt. Da während der Untersuchungen auffiel, daß Antazida, insbesondere Aluminium-Phosphat-Gel, zu einem Wassereinstrom in den Darm führen, wurde in weiteren Versuchen mit Hilfe von Cholin-Chlorid-Lösung geprüft, wie sich eine Umkehr der Flüssigkeitsbewegung am Darm auf die Arzneistoffresorption auswirkt. Auch unter diesen Bedingungen fand sich eine Hemmung der Aufnahme der Arzneistoffe, die bei Digoxin besonders deutlich war.
- 3.) In den Versuchen mit Füllstoffen wurden nur geringfügige oder keine Beeinträchtigungen der Arzneistoffresorption beobachtet. Auch bei steigenden Füllstoffkonzentrationen fand sich keine Zunahme der Resorptionshemmung.



Tab. 1: Herkunft der Arzneistoffe

| Trägersubstanzen:       |                                     |                            | radioaktive Substanzen: |             |                 |                                   |
|-------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------|-----------------|-----------------------------------|
| Arzneistoff             | Firma                               | Bezeichnung/<br>Firmen-Nr. | Firma                   | Bezeichnung | Markierung      | spez. Aktivität<br>(Firmenangabe) |
| Digoxin                 | Merck                               | 3047                       | Amersham-<br>Buchler    | TRK 433     | $^3\text{H}$    | 10,6 Ci/mMol                      |
| Salizylsäure            | Serva                               | 34610                      | Amersham-<br>Buchler    | CFA 185     | $^{14}\text{C}$ | 35 mCi/mMol                       |
| Äthinylostradiol        | Schering-<br>Berlin                 | mikro 20<br>Chg 37017106   | NEN                     | NET 462     | $^3\text{H}$    | 0,25 mCi/0,0014 g                 |
| Testosteron             | Serva                               | 35800                      | Amersham-<br>Buchler    | TRK 402     | $^3\text{H}$    | 81 Ci/mMol                        |
| Tolbutamid              | Farbwerke <sup>1)</sup><br>Hoechst  | Op E 170                   | Amersham-<br>Buchler    | SJ 203      | $^{35}\text{S}$ | 102 mCi/g                         |
| Phenobarbital           | Farbenfabriken<br>Bayer             | ---                        | Amersham-<br>Buchler    | CFA 537     | $^{14}\text{C}$ | 10,2 mCi/mMol                     |
| $\beta$ -Methyl-Digoxin | Böhringer <sup>3)</sup><br>Mannheim | ---                        | Böhringer-<br>Mannheim  | ---         | $^3\text{H}$    | 3,2 Ci/mMol                       |

1) wir danken Herrn Prof. Dr. F. Neumann für die Vermittlung der Substanz

2) wir danken Herrn Prof. Dr. G.H. Vogel für die Vermittlung der Substanz

3) wir danken Herrn Prof. Dr. O. Schaumann für die Vermittlung der Substanz



Tab. 2: Dosierung der Arzneistoffe

| Arzneistoff             | Konzentration<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | Dosis pro Ratte (200 g)<br>( $\mu\text{g}$ ) | Dosis pro kg<br>(mg/kg) | entsprechende Dosis für<br>einen Erwachsenen (70 kg)<br>(mg) |
|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Digoxin                 | 3,9                                   | 7,8                                          | 0,039                   | 2,7                                                          |
| Salizylsäure            | 2100                                  | 4200                                         | 21                      | 1470                                                         |
| Äthinylöstradiol        | 1                                     | 2                                            | 0,010                   | 0,7                                                          |
| Testosteron             | 10                                    | 20                                           | 0,1                     | 7                                                            |
| Tolbutamid              | 100                                   | 200                                          | 1                       | 70                                                           |
| $\beta$ -Methyl-Digoxin | 8                                     | 16                                           | 0,08                    | 5,6                                                          |
| Phenobarbital           | 100                                   | 200                                          | 1                       | 70                                                           |



Tab. 3: Dosierung der Adsorbentien

a) Antazida

| Antazidum                        | Handelsname               | Konzentration in der Stammlösung (g/100 ml) | Verdünnung mit isotoner NaCl-Lösung | Dosis pro Ratte (g)                    |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| Aluminium-Magnesium-Hydroxid-Gel | Maaloxan <sup>R</sup>     | 24,0 Al-Hydr.-Gel<br>13,3 Mg-Hydr.-Gel      | 1:1                                 | 0,24 Al-Hydr.-Gel<br>0,13 Mg-Hydr.-Gel |
| Aluminium-Phosphat-Gel           | Phosphalugel <sup>R</sup> | 13,0 Al-Phosphat                            | 1:1                                 | 0,13 Al-Phosphat                       |

b) Quellmittel

| Quellmittel    | Herkunft                                   | Konzentration in der Stammlösung (g/l) | Verdünnung mit isotoner NaCl-Lösung | Dosis pro Ratte (mg) |
|----------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| Guar-Gum       | Guarmehl Type 104                          | 5                                      | 1:1                                 | 5                    |
| Na-Alginat     | Kelgin XL <sup>R</sup> , Lanco, Ritterhude | 5                                      | 1:1                                 | 5                    |
| Traganth DAB 7 | Merck, Nr. 8405 Darmstadt                  | 5                                      | 1:1                                 | 5                    |
| Kollidon 17    | Serva, Heidelberg                          | 5                                      | 1:1                                 | 5                    |
| Carrageenan    | Serva, Heidelberg                          | 5                                      | 1:1                                 | 5                    |



Tab. 4: Verzeichnis der Darmlängen

a) Versuche mit Antazida (vergl. auch Tab. 7-12 und 14)

| Arzneistoff                            | mittlere Darmlänge<br>$\bar{x}$ (cm) | Standardabweichung<br>$s_x$ (cm) | Standardabweichung<br>des Mittelwerts ( $s_{\bar{x}}$ ) | Anzahl der Ver-<br>suchstiere (n) |
|----------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Digoxin                                | 18,0                                 | 2,1                              | 0,6                                                     | 14                                |
| Salizylsäure                           | 20,1                                 | 2,1                              | 0,5                                                     | 15                                |
| Äthinylostradiol                       | 20,0                                 | 1,8                              | 0,5                                                     | 15                                |
| Testosteron                            | 19,6                                 | 0,9                              | 0,3                                                     | 14                                |
| Tolbutamid                             | 22,4                                 | 1,3                              | 0,3                                                     | 15                                |
| Versuche zur Flüssig-<br>keitsbewegung | 21,5                                 | 2,9                              | 0,6                                                     | 24                                |
| Versuche mit Cho-<br>linchlorid        | 20,2                                 | 2,3                              | 0,3                                                     | 49                                |



Tab. 4: Verzeichnis der Darmlängen

b) Versuche mit Quellstoffen (vergl. auch Tab. 15-22)

| Arzneistoff                                            | mittlere Darmlänge<br>$\bar{x}$ (cm) | Standardabweichung<br>$s_x$ (cm) | Standardabweichung<br>des Mittelwertes ( $s_{\bar{x}}$ ) | Anzahl der Versuchstiere (n) |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------|
| Digoxin                                                | 18,7                                 | 2,1                              | 0,4                                                      | 28                           |
| Salizylsäure                                           | 20,5                                 | 3,3                              | 0,7                                                      | 20                           |
| Äthinylöstradiol                                       | 19,8                                 | 1,7                              | 0,3                                                      | 25                           |
| Testosteron                                            | 18,9                                 | 1,7                              | 0,5                                                      | 10                           |
| Tolbutamid                                             | 21,1                                 | 1,7                              | 0,3                                                      | 25                           |
| Phenobarbital                                          | 19,8                                 | 1,4                              | 0,3                                                      | 25                           |
| $\beta$ -Methyl-Digoxin<br>(steigende Konzentrationen) | 18,9                                 | 1,2                              | 0,2                                                      | 49                           |
| Äthinylöstradiol<br>(steigende Konzentrationen)        | 19,4                                 | 1,4                              | 0,2                                                      | 34                           |



Tab. 5: Zusammensetzung der Szintillationsflüssigkeit (Bray-Lösung)

|                                          |            |
|------------------------------------------|------------|
| Naphtalin                                | 300 g/5l   |
| PPO (= 2.5-Diphenyloxazol)               | 20 g/5l    |
| POPOP (= 1,4-Di 2-phenyl-oxazol benzene) | 1 g/5l     |
| Methanol (technisch)                     | 500 ml/5l  |
| Aethylenglykol                           | 100 ml/5l  |
| Dioxan                                   | 4150 ml/5l |



Tab. 6: Kanaleinstellungen zur Messung der Isotope  
(Betaszint 5000)

| Isotop          | Kanal | Diskriminatorschwellen<br>(Skalenteile) |
|-----------------|-------|-----------------------------------------|
| $^3\text{H}$    | A     | 180-420                                 |
|                 | B     | 0-180                                   |
| $^{14}\text{C}$ | A     | 0-330                                   |
|                 | B     | 0-740                                   |
| Isotop          | Kanal | Hintergrundsaktivität (Ipm)             |
| $^3\text{H}$    | A     | $16 \pm 4$ (n=15)                       |
|                 | B     | $4 \pm 1,5$ (n=15)                      |
| $^{14}\text{C}$ | A     | $15 \pm 3$ (n=22)                       |
|                 | B     | $38 \pm 8$ (n=22)                       |



Tab. 7: Digoxin

Resorption aus abgebandenen Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart von Antazida, Länge der Jejunumsegmente von der Flexura duodenojejunalis an gemessen: 20 cm, Versuchsdauer: 1 Std. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit \*\* ( $\alpha < 0,01$ ) gekennzeichnet.

| Arzneistoff<br>angeboten in: | resorbierte Menge<br>(% der Dosis)<br>$(\bar{x} \pm s_x)$ | N | Konzentration im<br>Plasma (% der Konz.<br>in der angeb. Lösg.) | N |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------|---|
| physiolog. NaCl-Lösg.        | $\underline{41,7 \pm 5,9}$                                | 5 | $\underline{0,19 \pm 0,03}$                                     | 5 |
| Al-Mg-Hydroxid-Gel           | $\underline{20,0 \pm 2,0}^{**}$                           | 5 | $\underline{0,08 \pm 0,01}^{**}$                                | 5 |
| Al-Phosphat-Gel              | $\underline{1,6 \pm 0,6}^{**}$                            | 4 | $\underline{0,02 \pm 0,004}^{**}$                               | 4 |

1  
34  
1



Tab. 8: Salizylsäure

Resorption aus abgetundenen Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart von Antazida,  
 Länge der Jejunumschlingen von der Flexura duodenojejunalis an gemessen: 20 cm,  
 Versuchsdauer: 1 Std. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit \*\* ( $\alpha < 0,01$ )  
 gekennzeichnet.

| Arzneistoff<br>angeboten in: | resorbierte Menge<br>(% der Dosis)<br>$(\bar{x} \pm s_{\bar{x}})$ | N | Konzentration im<br>Plasma (% der Konz.<br>in der angegeb. Lösg.) | N |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------|---|
| physiolog. NaCl-Lösg.        | <u>99,0</u> $\pm$ 0,5                                             | 5 | <u>4,5</u> $\pm$ 0,11                                             | 5 |
| Al-Mg-Hydroxid-Gel           | <u>92,7</u> $\pm$ 0,21 **                                         | 5 | <u>5,0</u> $\pm$ 0,5                                              | 5 |
| Al-Phosphat-Gel              | <u>81,5</u> $\pm$ 1,0 **                                          | 5 | <u>7,3</u> $\pm$ 0,8 *                                            | 5 |



Tab. 9: Äthinylöstradiol

Resorption aus abgebundenen Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart von Antazida,  
 Länge der Jejunumsegmente von der Flexura duodenojejunalis an gemessen: 20 cm,  
 Versuchsdauer: 1 Std. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit \*\* ( $\alpha < 0,01$ )  
 gekennzeichnet.

| Arzneistoff<br>angeboten in: | resorbierte Menge<br>(% der Dosis)<br>$(\bar{x} \pm s_{\bar{x}})$ | N |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---|
| physiolog. NaCl-Lösg.        | <u>89,2</u> $\pm$ 0,8                                             | 5 |
| Al-Mg-Hydroxid-Gel           | <u>80,8</u> $\pm$ 2,3 **                                          | 5 |
| Al-Phosphat-Gel              | <u>70,4</u> $\pm$ 1,8 **                                          | 5 |



Tab. 10: Testosteron

Resorption aus abgebundenen Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart von Antazida,  
 Länge der Jejunumsegmente von der Flexura duodenojejunalis an gemessen: 20 cm,  
 Versuchsdauer: 1 Std. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit\* ( $\alpha < 0,05$ )  
 bzw. mit \*\* ( $\alpha < 0,01$ ) gekennzeichnet.

| Arzneistoff<br>angeboten in: | resorbierte Menge<br>(% der Dosis)<br>$(\bar{x} \pm s_x)$ | N | Konzentration im<br>Plasma (% der Konz.<br>in der angegeb. Lösg.) | N |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------|---|
| physiolog. NaCl-Lösg.        | <u>96,2 ± 0,8</u>                                         | 5 | <u>0,66 ± 0,03</u>                                                | 5 |
| Al-Mg-Hydroxid-Gel           | <u>91,8 ± 1,1</u> *                                       | 5 | <u>0,51 ± 0,07</u>                                                | 5 |
| Al-Phosphat-Gel              | <u>70,7 ± 5,1</u> **                                      | 4 | <u>0,36 ± 0,08</u> **                                             | 4 |



Tab. 11: Tolbutamid

Resorption aus abgebundenen Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart von Antazida,  
 Länge der Jejunumsegmente von der Flexura duodenojejunalis an gemessen: 20 cm,  
 Versuchsdauer: 1 Std. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit \*\* ( $\alpha < 0,01$ )  
 gekennzeichnet.

| Arzneistoff<br>angeboten in: | resorbierte Menge<br>(% der Dosis)<br>$(\bar{x} \pm s_x)$ | N | Konzentration im<br>Plasma (% der Konz.<br>in der angegeb. Lösg.) | N |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------|---|
| physiolog. NaCl - Lösg.      | <u>97,6</u> $\pm$ 0,5                                     | 5 | <u>11,2</u> $\pm$ 0,08                                            | 5 |
| Al-Mg-Hydroxid-Gel           | <u>96,5</u> $\pm$ 0,6                                     | 5 | <u>12,1</u> $\pm$ 0,15 **                                         | 5 |
| Al-Phosphat-Gel              | <u>78,7</u> $\pm$ 2,0 **                                  | 5 | <u>9,1</u> $\pm$ 0,3 **                                           | 5 |



Tab. 12: Flüssigkeitsbewegung an abgebundenen Jejunumschlingen von Ratten, Länge der Jejunumsegmente von der Flexura duodenojejunalis an gemessen: 20 cm, Versuchsdauer: 1 Std. Die Schlingen wurden zu Versuchsbeginn mit 2 ml Flüssigkeit gefüllt. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit \*\* ( $\alpha < 0,01$ ) gekennzeichnet.

| Füllung mit:            | Restflüssigkeit<br>(ml, $\bar{x} + s_{\bar{x}}$ ) | Nettobewegung<br>(ml, $\bar{x}$ ) | N |
|-------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|---|
| isotone NaCl-Lösg.      | <u>0,54</u> + 0,11                                | -1,46                             | 5 |
| Al-Mg-Hydroxid-Gel      | <u>1,60</u> + 0,06 **                             | -0,40                             | 7 |
| Al-Phosphat-Gel         | <u>5,50</u> + 0,10 **                             | +3,50                             | 7 |
| isotone Cholin-Cl-Lösg. | <u>2,66</u> + 0,13 **                             | +0,66                             | 5 |



Tab. 13: Dialysierversuch

2 ml der üblicherweise in Jejunumschlingen injizierten Antazida-Gemische wurden in Dialysierschläuche aus Zellophan (1 cm Ø) gefüllt, Länge der Schläuche: 15 cm. Die Dialyse erfolgte 44 Std. gegen isotonische NaCl-Lösung. Von jedem Antazidum wurden 2 Proben angesetzt.

Antazidum: Flüssigkeitszunahme (ml)

x  $\bar{x}$

Al-Mg-Hydroxid-Gel

0,44

0,53

0,49

Al-Phosphat-Gel

1,27

1,64

1,47



Tab. 14: Resorption von Arzneistoffen, die in isotoner NaCl- bzw. isotoner Cholin-Chlorid-Lösung angeboten wurden, aus abgebandenen Jejunumschlingen von Ratten, Länge der Jejunumsegmente von der Flexura duodenojejunalis an gemessen: 20 cm, Versuchsdauer: 1 Std. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit \* ( $p < 0,05$ ) bzw. \*\* ( $p < 0,01$ ) gekennzeichnet. N = 5.

| Arzneistoff      | angeboten in:                                                 |                                                         | angeboten in:                                                 |                                                         |
|------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                  | isot. NaCl-Lösg.                                              |                                                         | isot. Cholin-Cl-Lösg.                                         |                                                         |
|                  | resorb. Menge<br>(% der Dosis)<br>$(\bar{x} \pm s_{\bar{x}})$ | Konz. im Plasma<br>(% der Konz. in<br>der angeb. Lösg.) | resorb. Menge<br>(% der Dosis)<br>$(\bar{x} \pm s_{\bar{x}})$ | Konz. im Plasma<br>(% der Konz. in<br>der angeb. Lösg.) |
| Digoxin          | <u>41,7</u> $\pm$ 5,9                                         | <u>0,19</u> $\pm$ 0,03                                  | <u>12,2</u> $\pm$ 1,4 **                                      | <u>0,05</u> $\pm$ 0,01 **                               |
| Salizylsäure     | <u>99,0</u> $\pm$ 0,5                                         | <u>4,50</u> $\pm$ 0,11                                  | <u>95,7</u> $\pm$ 1,9                                         | <u>5,78</u> $\pm$ 0,11 **                               |
| Äthinylöstradiol | <u>89,2</u> $\pm$ 0,8                                         |                                                         | <u>83,6</u> $\pm$ 1,4 *                                       |                                                         |
| Testosteron      | <u>96,2</u> $\pm$ 0,8                                         | <u>0,66</u> $\pm$ 0,03                                  | <u>96,0</u> $\pm$ 0,5                                         | <u>0,55</u> $\pm$ 0,10                                  |
| Tolbutamid       | <u>97,6</u> $\pm$ 0,5                                         | <u>11,23</u> $\pm$ 0,08                                 | <u>91,7</u> $\pm$ 2,8                                         | <u>11,15</u> $\pm$ 0,20                                 |



Tab. 15: Digoxin

Resorption aus abgetuben Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart von Füllstoffen, Länge der Jejunumsegmente von der Flexura duodenojejunalis an gemessen: 20 cm, Versuchsdauer: 1 Std. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit \* ( $\alpha < 0,05$ ) gekennzeichnet.

| Arzneistoff<br>angeboten in: | resorbierte Menge<br>(% der Dosis)<br>$(\bar{x} \pm s_{\bar{x}})$ | N | Konzentration im<br>Plasma (% der Konz.<br>in der angeb. Lösg.) | N |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------|---|
| physiol. NaCl-Lösg.          | <u>41,7</u> $\pm$ 5,9                                             | 5 | <u>0,19</u> $\pm$ 0,03                                          | 5 |
| Guar Gum-Lösg. (2,5 g/l)     | <u>41,4</u> $\pm$ 8,6                                             | 4 | <u>0,11</u> $\pm$ 0,01                                          | 4 |
| Traganth-Lösg. (2,5 g/l)     | <u>35,4</u> $\pm$ 4,4                                             | 5 | <u>0,26</u> $\pm$ 0,01                                          | 5 |
| Na-Alginat-Lösg. (2,5 g/l)   | <u>34,0</u> $\pm$ 5,1                                             | 5 | <u>0,20</u> $\pm$ 0,03                                          | 4 |
| Kollidon 17-Lösg. (2,5 g/l)  | <u>36,1</u> $\pm$ 2,1                                             | 5 | <u>0,21</u> $\pm$ 0,02                                          | 5 |
| Carrageenan-Lösg. (2,5 g/l)  | <u>49,2</u> $\pm$ 4,7                                             | 5 | <u>0,37</u> $\pm$ 0,05                                          | 5 |



Tab. 16: Salizylsäure

Resorption aus abgebundenen Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart von Füllstoffen, Länge der Jejunumsegmente von der Flexura duodenojejunalis an gemessen: 20 cm, Versuchsdauer: 1 Std. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit \*\* ( $\alpha < 0,01$ ) gekennzeichnet.

| Arzneistoff<br>angeboten in: | resorbierte Menge<br>(% der Dosis)<br>$(\bar{x} \pm s_{\bar{x}})$ | Konzentration im<br>Plasma (% der Konz.<br>in der anggeb. Lösq.) | N |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---|
| physiolog. NaCl-Lösq.        | $99,9 \pm 0,5$                                                    | $4,5 \pm 0,1$                                                    | 5 |
| Guar-Gum-Lösq. (2,5 g/l)     | $99,1 \pm 0,3$                                                    | $5,6 \pm 0,2$ **                                                 | 5 |
| Traganth-Lösq. (2,5 g/l)     | $98,6 \pm 0,3$                                                    | $5,1 \pm 0,1$ **                                                 | 5 |
| Na-Alg,nat-Lösq.             | $98,8 \pm 0,3$                                                    | $6,5 \pm 0,1$ **                                                 | 5 |



Tab. 17: Äthinylöstradiol

Resorption aus abgetrennten Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart von Füllstoffen, Länge der Jejunumsegmente von der Flexura duodenojejunalis an gemessen: 20 cm, Versuchsdauer: 1 Std. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit \* ( $\alpha < 0,05$ ) gekennzeichnet.

| Arzneistoff<br>angeboten in: | resorbierte Menge<br>(% der Dosis)<br>$(\bar{x} + s_{\bar{x}})$ | N |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---|
| physiolog. NaCl-Lösg.        | <u>89,2</u> ± 0,8                                               | 5 |
| Guar Gum-Lösg. (2,5 g/l)     | <u>88,4</u> ± 0,9                                               | 5 |
| Traganth-Lösg. (2,5 g/l)     | <u>87,4</u> ± 0,2                                               | 5 |
| Na-Alginat-Lösg. (2,5 g/l)   | <u>89,1</u> ± 0,5                                               | 5 |
| Kollidon 17-Lösg. (2,5 g/l)  | <u>88,8</u> ± 0,8                                               | 5 |



Tab. 18: Testosteron

Resorption aus abgebundenen Jejunumschlingen in Gegenwart von Füllstoffen, Länge der Jejunumsegmente von der Flexura duodenojejunalis an gemessen: 20 cm, Versuchsdauer: 1 Std. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit \* ( $\alpha < 0,05$ ) gekennzeichnet.

| Arzneistoff<br>angeboten in: | resorbierte Menge<br>(% der Dosis)<br>$(\bar{x} \pm s_{\bar{x}})$ | Konzentration im<br>Plasma (% der Konz.<br>in der angegeb. Lösg.) | N |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---|
| physiolog. NaCl-Lösg.        | $\underline{96,2} \pm 0,8$                                        | $\underline{0,66} \pm 0,03$                                       | 5 |
| Guar Gum-Lösg. (2,5 g/l)     | $\underline{95,7} \pm 0,5$                                        | $\underline{0,44} \pm 0,06$ *                                     | 4 |



Tab. 19: Tolbutamid

Resorption aus abgetrennten Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart von Füllstoffen, Länge der Jejunalsegmente von der Flexura duodenojejunalis an gemessen: 20 cm, Versuchsdauer: 1 Std. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit \*\* ( $\alpha < 0,01$ ) gekennzeichnet.

Arzneistoff  
angeboten in:

Konzentration im  
Plasma (% der Konz.  
in der angegeb. Lösg.)

( $\pm$  S.E.)

N

N

Physiol. Nach-Lösg.

91,0  $\pm$  0,5

11,2  $\pm$  0,1

5

Guar-Gum-Lösg. (2,5 g/l)

98,6  $\pm$  0,2

11,0  $\pm$  0,4

5

Traquanth-Lösg. (2,5 g/l)

98,8  $\pm$  0,1

9,5  $\pm$  0,5 \*\*

5

Na-Alginat-Lösg. (2,5 g/l)

98,6  $\pm$  0,04

10,2  $\pm$  0,3 \*\*

5

Kollidon 17-Lösg. (2,5 g/l)

96,4  $\pm$  0,2

10,7  $\pm$  0,2

5



Tab. 2o: Phenobarbital

Resorption aus abgebundenen Jejunumschlingen von Ratten in Gegenwart von Füllstoffen, Länge der Jejunumsegmente von der Flexura duodenojejunalis an gemessen: 20 cm, Versuchsdauer: 1 Std. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit \* ( $\alpha < 0,05$ ) gekennzeichnet.

| Arzneistoff<br>angeboten in: | resorbierte Menge<br>(% der Dosis)<br>$(\bar{x} \pm s_x)$ | N | Konzentration im<br>Plasma (% der Konz.<br>in der angegeb. Lösg.) |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------|
| physiolog. NaCl-Lösg.        | <u>99,0</u> $\pm$ 0,04                                    | 5 | <u>2,0</u> $\pm$ 0,1                                              |
| Guar Gum-Lösg. (2,5 g/l)     | <u>98,6</u> $\pm$ 0,1 *                                   | 5 | <u>2,1</u> $\pm$ 0,02                                             |
| Na-Alginat-Lösg. (2,5 g/l)   | <u>98,7</u> $\pm$ 0,04 *                                  | 5 | <u>1,9</u> $\pm$ 0,1                                              |
| Kollidon 17-Lösg. (2,5 g/l)  | <u>98,7</u> $\pm$ 0,1                                     | 5 | <u>2,0</u> $\pm$ 0,1                                              |
| Traganth-Lösg. (2,5 g/l)     | <u>98,8</u> $\pm$ 0,1 *                                   | 5 | <u>2,1</u> $\pm$ 0,1                                              |



Tab. 21: Resorption von  $\beta$ -Methyl-Digoxin in Gegenwart steigender Konzentrationen von Füllstoffen.

Resorption aus abgebundenen Jejunumschlingen von Ratten, Länge der Jejunumsegmente von der Flexura duodenojejunalis an gemessen: 20 cm, Versuchsdauer: 1 Std.  
Statistisch signifikante Unterschiede sind mit \* ( $\alpha < 0,05$ ) gekennzeichnet.

| Arzneistoff<br>angeboten in: | resorbierte Menge<br>(% der Dosis)<br>( $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ ) | N | Konzentration im<br>Plasma (% der Konz.<br>in der angeb. Lösg.) | N |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------|---|
| physiolog. NaCl-Lösg.        | $21,6 \pm 3,7$                                                      | 5 | $0,15 \pm 0,01$                                                 | 5 |
| Guar Gum-Lösg. 2,5 g/l       | $21,1 \pm 2,2$                                                      | 5 | $0,16 \pm 0,01$                                                 | 5 |
| 5 g/l                        | $17,6 \pm 2,0$                                                      | 5 | $0,14 \pm 0,01$                                                 | 5 |
| 10 g/l                       | $18,9 \pm 1,5$                                                      | 4 | $0,16 \pm 0,01$                                                 | 4 |
| Na-Alginat-Lösg. 2,5 g/l     | $18,0 \pm 3,6$                                                      | 5 | $0,15 \pm 0,01$                                                 | 5 |
| 5 g/l                        | $15,9 \pm 2,3$                                                      | 5 | $0,13 \pm 0,01$                                                 | 5 |
| 10 g/l                       | $18,9 \pm 2,1$                                                      | 5 | $0,16 \pm 0,0004$                                               | 5 |



Tab. 21f: Resorption von  $\beta$ -Methyl-Digoxin in Gegenwart steigender Konzentrationen von Füllstoffen.

| Arzneistoff<br>angeboten in: | resorbierte Menge<br>(% der Dosis)<br>$(\bar{x} \pm s_{\bar{x}})$ | N | Konzentration im<br>Plasma (% der Konz.<br>in der angeb. Lösg.) | N |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------|---|
| physiolog. NaCl-Lösg.        | <u>21,6</u> $\pm$ 3,7                                             | 5 | <u>0,15</u> $\pm$ 0,01                                          | 5 |
| Kollidon-Lösg. 2,5 g/l       | <u>21,1</u> $\pm$ 3,1                                             | 5 | <u>0,20</u> $\pm$ 0,01 *                                        | 5 |
| 5 g/l                        | <u>22,9</u> $\pm$ 2,2                                             | 5 | <u>0,14</u> $\pm$ 0,01                                          | 5 |
| 10 g/l                       | <u>19,5</u> $\pm$ 4,0                                             | 5 | <u>0,15</u> $\pm$ 0,01                                          | 5 |



Tab. 22: Resorption von Xthinylöstradiol in Gegenwart steigender Konzentrationen von Füllstoffen.

Resorption aus abgebundenen Jejunumschlingen von Ratten, Länge der Jejunumsegmente von der Flexura duodenojejunalis an gemessen: 20 cm, Versuchsdauer: 1 Std.  
Statistisch signifikante Unterschiede sind mit \* ( $\alpha < 0,05$ ) gekennzeichnet.

| Arzneistoff<br>angeboten in: | resorbierte Menge<br>(% der Dosis)<br>$(\bar{x} \pm s_{\bar{x}})$ | N |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---|
| physiolog. NaCl-Lösg.        | $86,4 \pm 0,9$                                                    | 5 |
| Guar Gum-Lösg. 2,5 g/l       | $85,5 \pm 1,3$                                                    | 5 |
| 5 g/l                        | $87,1 \pm 0,5$                                                    | 5 |
| 10 g/l                       | $83,0 \pm 1,2$                                                    | 5 |
| Traganth-Lösg. 2,5 g/l       | $85,5 \pm 1,0$                                                    | 4 |
| 5 g/l                        | $85,3 \pm 1,0$                                                    | 5 |
| 10 g/l                       | $86,2 \pm 0,7$                                                    | 5 |



7. Literaturverzeichnis

1. Ambre, J.J., and Fischer, L.J.: Effect of Coadministration of Aluminium and Magnesium Hydroxides on Absorption of Anticoagulants in Man,  
in: Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 14,  
No. 2, 231-237 (1972)
2. Arnold, L.A., Spurbeck, G.H., Shelver, W.H., and Henderson, W.M.: Effect of an Antacid on Gastrointestinal Absorption of Theophylline,  
in: American Journal of Hospital Pharmacy, Vol. 36,  
1059-1062 (1979)
3. Barr, W.H., and Adir, J.: Evaluation of the Clinical Inequivalency of Drug Products of Varying Bioavailability,  
in: Annals of Clinical Research, 6, Suppl. 11,  
48-56 (1974)
4. Becker, G., Osterloh, K., Schäfer, S., Forth, W., Paskins-Hurlburt, A.J., Tanaka, G., and Skoryna, S.C.: Influence of Fucoidan on the Intestinal Absorption of Iron, Cobalt, Manganese and Zinc in Rats,  
in: Digestion 21, 6-12 (1981)
5. Blanchard, J.: Formulation Factors Affecting Drug Bioavailability,  
in: American Journal of Pharmacy, September-October 1978, 132-151 (1978)
6. Brown, D.D., and Juhl, R.P.: Decreased Bioavailability of Digoxin due to Antacids and Kaolin-Pectin,  
in: The New England Journal of Medicine, Vol. 295,  
No. 19, 1034-1037 (1976)



7. Ekenved, G., Halvorsen, L., and Sölvell, L.: Influence of a Liquid Antacid on the Absorption of Different Iron Salts,  
in: Scand. J. Haematol., Suppl. 28, 65-77 (1976)
8. Fadel, H., Abd Elbary, A., Nour El-Din, E., and Kassem, A.A.: Availability of Norethisterone Acetate from Combined Oral Contraceptive Tablets,  
in: Pharmazie 34, H.1, 49-50 (1979)
9. Fann, W.E., Davis, J.M., Janowsky, D.S., Sekerke, H.J., Schmidt, D.M.: Chlorpromazine: Effects of Antacids on its Gastrointestinal Absorption,  
in: The Journal of Clinical Pharmacology, October 1973, 388-390 (1973)
10. Feldman, S., and Carlstedt, B.C.: Effect of Antacid on Absorption of Enteric-Coated Aspirin,  
in: JAMA, Vol. 227, No. 6, 660-661 (1974)
11. Förster, H. und Hoos, I.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß von pflanzlichen Hydrokolloiden (Quellstoffen) auf die intestinale Resorption,  
in: Z. Ernährungswiss. 16, 140-149 (1977)
12. Forth, W., Furukawa, E., Leopold, G. und Rummel, W.: Vergleichende Untersuchungen über die Resorption <sup>3</sup>H-markierter Herzglykoside,  
in: Sechste Tagung der Gesellschaft für Nuclearmedizin in Wiesbaden, 26.-28. September 1968
13. Forth, W., Furukawa, E., Rummel, W. und Andres, H.: Intestinale Resorption von Herzglykosiden in vitro und in vivo,  
in: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path. 262, 53-72 (1969)



14. Forth, W. and Rummel, W.: Iron Absorption,  
in: Physiological Reviews, Vol. 53, No. 3, July 1973
15. Galeazzi, R.L., Gerber, N. und Iff, H.W.: Der Ein-  
fluß von Aluminium- und Magnesiumhydroxid (Alucol)  
auf die Resorption von Kortison,  
in: Schweiz. med. Wschr. 103, 1021-1023 (1973)
16. Greenblatt, D.J., Allen, M.D., MacLaughlin, D.S.,  
Harmatz, J.S., and Shader, R.I.: Diazepam Absorption:  
Effect of Antacids and Food,  
in: Clin. Pharmacol. Ther., Vol. 24, No. 5, 600-609  
(1978)
17. Hurwitz, A.: Antacid Therapy and Drug Kinetics,  
in: Clinical Pharmacokinetics 2, 269-280 (1977)
18. Hurwitz, A., and Sheehan, M.B.: The Effects of  
Antacids on the Absorption of Orally Administered  
Pentobarbital in the Rat,  
in: The Journal of Pharmacology and Experimental  
Therapeutics, Vol. 179, No. 1 (1971)
19. Hurwitz, A.: The Effects of Antacids on Gastroin-  
testinal Absorption. II. Effect on Sulfadiazine  
and Quinine,  
in: The Journal of Pharmacology and Experimental  
Therapeutics, Vol. 179, No. 3 (1971)
20. Loo, J.C.K., Rowe, M., and McGilveray, I.C.: Effect  
of an Antacid on Absorption of Digoxin in Dogs,  
in: Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 64,  
No. 10, 1727-1728 (1975)



21. Naggar, V.F., Khalil, S.A., and Wafik Gouda, M.:  
Effect of Concomitant Administration of Magnesium  
Trisilicate on GI Absorption of Dexamethasone in  
Humans,  
in: Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 67,  
No. 7, 1029-1030 (1978)
22. Naggar, V.F., and Khalil, S.A.: Effect of Magnesium  
Trisilicate on Nitrofurantoin Absorption,  
in: Clin. Pharmacol. Ther., Vol. 25, No. 6,  
857-863 (1979)
23. Nair, S.G., Gamble, J.A.S., Dundee, J.W., and  
Howard, P.J.: The Influence of Three Antacids on  
the Absorption and Clinical Action of Oral Diazepam,  
in: British Journal of Anaesthesia, 48, 1175-1180 (1976)
24. Neuvonen, P.J.: Interactions with the Absorption of  
Tetracyclines,  
in: Drugs, 11, 45-54 (1976)
25. Nimmo, W.S.: Drugs, Diseases and Altered Gastric  
Emptying,  
in: Clinical Pharmacokinetics, 1, 189-203 (1976)
26. Romankiewicz, J.A.: Effects of Antacids on Gastro-  
intestinal Absorption of Drugs,  
in: Primary Care, Vol. 3, No. 3, 537-550 (1976)
27. Romankiewicz, J.A., and Reidenberg, M.M.: Factors  
that Modify Drug Absorption,  
in: Rational Drug Therapy, Vol. 12, No. 10, 1-5 (1978)



28. Scheline, R.R.: The Metabolism of Drugs and Other Organic Compounds by the Intestinal Microflora, in: Acta Pharmacol. et Toxicol., 26, 332-342 (1968)
29. Shader, R.I., Georgotas, A., Greenblatt, D.J., Harmatz, J.S., and Allen, M.D.: Impaired Absorption of Desmethyldiazepam from Clorazepate by Magnesium Aluminium Hydroxide, in: Clin. Pharmacol. Ther., Vol. 24, No. 3, 308-315 (1978)
30. Tatro, D.S.: Tetracycline-Antacid Interactions, in: JAMA, Vol. 220, No. 4, 586 (1972)
31. Thompson, W.G.: Relationship of in Vitro Binding of Digoxin to its Intestinal Absorption in Rats, in: Can. J. Physiol. Pharmacol., Vol. 51, 832-834 (1973)
32. Vöhringer, H.F., Kuhlmann, J. und Rietbock, N.: Der Einfluß von Antacida auf die Plasmakonzentration von Digoxin beim Menschen, in: Dtsch. med. Wschr. 101, 106-108 (1976)
33. Wölbling, R.H., Becker, G., and Forth, W.: Inhibition of the Intestinal Absorption of Iron by Sodium Alginate and Guar Gum in Rats, in: Digestion 20, 403-409 (1980)
34. van Zwieten, P.A.: A Survey of Drug Interactions, in: Int. J. Clin. Pharmacol. 15, No. 5, 217-221 (1977)



## Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand in der Abteilung für Theoretische Medizin der Ruhr-Universität Bochum am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W. Forth.

Herrn Prof. Dr. Forth danke ich für die Bereitstellung des Themas, für seine Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und für seine zahlreichen Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit.

Allen Mitarbeitern des Instituts möchte ich für ihre freundliche Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Durchführung der Experimente danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Elisabeth Klöpping für ihre Hilfe bei der Durchführung und Auswertung der Versuche.



## Lebenslauf

Name: Jutta Möllers

Geburtsdatum: 21. Juli 1956

Geburtsort: Bochum

Eltern: Bernhard Möllers, Verwaltungs-Oberrat,  
Hildegard Möllers, geborene Domach

Schulbesuch: 1963 - 1966: Volksschule in Bochum  
1966 - 1975: Gymnasium (Schiller-Schule)  
in Bochum  
2.6.1975: mathematisch-naturwissenschaft-  
liches Abitur

Studium: Ab Wintersemester 1975/76:  
Medizinstudium an der Ruhr-Universität  
Bochum  
13. und 26. Oktober 1981:  
3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
26. November 1981: Erteilung der  
Approbation als Ärztin

Beruf: Ab Januar 1982:  
Assistenz-Ärztin in der Chirurgischen  
Abteilung des Evangelischen Krankenhauses  
Hattingen

Promotion: Seit Oktober 1978 Arbeit an der vorliegenden  
Dissertation am Institut für Pharmakologie  
und Toxikologie der Ruhr-Universität Bochum  
bei Prof. Dr. W. Forth





